

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.11.2019 № 2283
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17731/01/01
№ UA/17731/01/02
№ UA/17731/01/03
№ UA/17731/01/04

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
16.05.2022 № 813

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Роксипер
(Roxiper®)

Склад:

діючі речовини: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід;

1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду або

20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або

10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду, або

20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 112 та тип 200, низької вологості), кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка: спирт полівініловий, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)*, заліза оксид жовтий (Е 172)*.

* Не міститься у таблетках по 10 мг/8 мг/2,5 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

10 мг/4 мг/1,25 мг

Червонувато-коричневі, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR1 з одного боку.

20 мг/4 мг/1,25 мг

Майже рожеві, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки із скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR2 з одного боку.

10 мг/8 мг/2,5 мг

Світло-рожеві, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR3 з одного боку.

20 мг/8 мг/2,5 мг

Блідо-рожеувато-коричневі, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR4 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ13.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Підписи]

Фармакологічні властивості.

Роксипер є комбінацією терт-бутиламінової солі периндоприлу — інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду — хлорсульфонового діуретика та розувастатину — селективного та конкуруючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Периндоприл

Периндоприл є інгібітором АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II - вазоконстриктивну речовину, а також спричиняє розпад вазодилаторного агента брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду.

Інгібування периндоприлом АПФ призводить до:

- зниження секреції альдостерону;
- підвищення активності реніну у плазмі крові, оскільки альдостерон більше не спричиняє негативної зворотної реакції;
- зниження загальної периферичної резистентності з переважною дією на судинне русло у м'язах та нирках, без супутньої сольової та водної затримки або рефлекторної тахікардії при хронічному лікуванні.

Периндоприл виявляє антигіпертензивну дію також у пацієнтів з низькою або нормальною концентрацією реніну.

Периндоприл діє через активний метаболіт, периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл полегшує роботу серця:

- венодилаторною дією, ймовірно, за рахунок змін метаболізму простагландинів: зменшення переднавантаження;
- знижуючи загальний периферичний судинний опір: зниження постнавантаження.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, показали:

- зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;
- зниження загального периферичного судинного опору;
- зростання серцевого викиду та покращення серцевого індексу;
- збільшення регіонарного кровообігу у м'язах.

Окрім того, значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

Індапамід

Індапамід є сульфонамідною похідною речовиною з індоловим кільцем, споріднений фармакологічно з тiazидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Розувастатин

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зниження концентрації холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, і призводить до пригнічення синтезу в печінці ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість часток ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Фармакодинамічні ефекти

Пов'язані з периндоприлом/індапамідом

Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи.

Цей антигіпертензивний ефект триває 24 години. Зниження артеріального тиску досягається менше ніж за місяць без тахіфілаксії. Припинення лікування не супроводжується ефектом відміни.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

JS K²

У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє синергічну антигіпертензивну дію, яка є результатом ефектів окремих складових лікарського засобу.

У ході мультицентрового, рандомізованого, подвійно сліпого відкритого контрольованого дослідження PISCHEL оцінили дію комбінації периндоприлу/індапаміду на гіпертрофію лівого шлуночка у порівнянні з монотерапією еналаприлом за допомогою ЕКГ.

Під час дослідження проводили лікування комбінацією периндоприл/індапамід 2 мг/0,625 мг або еналаприл 10 мг 1 раз на добу пацієнтів з гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (з визначеним індексом маси лівого шлуночка (ІМЛШ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і $> 100 \text{ г/м}^2$ у жінок) протягом 1 року. Дозу комбінації периндоприл/індапамід 8 мг/2,5 мг або еналаприл 40 мг на 1 раз на добу коригували відповідно до артеріального тиску. 34 % пацієнтів лікували комбінацією периндоприл/індапамід 2 мг/0,625 мг у порівнянні з 20 % пацієнтів, які приймали 10 мг еналаприлу.

В кінці лікування ІМЛШ найбільше знизився у групі прийому периндоприлу/індапаміду ($-10,1 \text{ г/м}^2$) – порівняно з групою еналаприлу ($-1,1 \text{ г/м}^2$) в усіх рандомізованих підгрупах пацієнтів. Різниця ІМЛШ у групах складала - 8,3 (довірчий інтервал (ДІ) 95 % ($-11,5, -5,0$), $p < 0,0001$).

Найкращий вплив на ІМЛШ був досягнутий при застосуванні комбінації периндоприл 8 мг /індапамід 2,5 мг.

Показано, що комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: $-5,8 \text{ мм рт. ст.}$ (95 % ДІ ($-7,9, -3,7$), $p < 0,0001$) для систолічного артеріального тиску та $-2,3 \text{ мм рт. ст.}$ (95 % ДІ ($-3,6, -0,9$), $p = 0,0004$) для діастолічного артеріального тиску.

Пов'язані з периндоприлом

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше доби. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

У пацієнтів, які реагували на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. У разі додавання, за необхідності, тiazидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітору АПФ та тiazидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Дані клінічних досліджень при подвійній блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone i Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET — дослідження за участю пацієнтів із серцево-судинним чи цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжується ознаками ураження органа-мішені. VA NEPHRON-D — дослідження за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Дослідження не виявили значущого сприятливого впливу для пацієнтів з захворюваннями нирок та/або серцево-судинної системи і на летальність від них, тоді як порівняно з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Супутне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження аліскірену при діабеті II типу із використанням кінцевих точок серцево-

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

МДІ К³

судинного захворювання та захворювання нирок) — дослідження переваг лікування при додаванні аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II пацієнтів з цукровим діабетом II типу та/або хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням. Дослідження було припинено достроково у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань, випадки виникнення інсульту, а також повідомлення про небажані явища й серйозні ускладнення (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія або порушення функції нирок) були найчастішими в групі, яка приймала аліскірен, порівняно з групою плацебо.

Пов'язані з індапамідом

Антигіпертензивна дія індапаміду як монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості мінімальні.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тiazидних та тiazидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування недостатньо ефективне, не рекомендується підвищувати дозу.

Крім того, як показано у ході досліджень різної тривалості за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід:

– не впливає на метаболізм ліпідів: тригліцеридів, ЛПНЩ та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ);

– не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Пов'язані з розувастатином

Розувастатин знижує підвищені концентрації холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Він також значно знижує концентрацію аполіпопротеїну В, холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС ЛПНВЩ), ХС ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та збільшує концентрацію аполіпопротеїну А-I. Розувастатин також зменшує співвідношення ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ, ЗХС/ ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНВЩ/ ХС ЛПВЩ, а також аполіпопротеїну В/ аполіпопротеїну А-I.

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту лікування досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування.

Розувастатин ефективний для дорослих з гіперхолестеролемією, з гіпертригліцеридемією або без, незалежно від раси, статі або віку та для окремих груп пацієнтів, наприклад з діабетом або з сімейною гіперхолестеролемією.

Об'єднані дані III фази показали ефективність розувастатину при лікуванні більшості пацієнтів з гіперхолестеролемією типу Іа та Іб (середній вихідний рівень ХС ЛПНЩ понад 4,8 ммоль/л) згідно з цільовими показниками визнаними Європейським товариством з атеросклерозу (EAS; 1998): понад 80 % пацієнтів, яких лікували дозою 10 мг, досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (< 3 ммоль/л).

У великому дослідженні за участю 435 пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією розувастатин призначали у дозах від 20 мг до 80 мг при інтенсивному титруванні. Усі дози мали корисний вплив на параметри ліпідів та лікування. Після титрування щоденної дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС ЛПНЩ був знижений на 53 %. 33 % пацієнтів досягли цільових показників EAS для рівнів ХС ЛПНЩ (< 3 ммоль/л).

У відкритому дослідженні за участю 42 пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеролемією оцінювали вплив розувастатину у дозі 20–40 мг при інтенсивному титруванні. У загальній групі середнє зниження ХС ЛПНЩ досягало 22 %.

У клінічних дослідженнях з обмеженою кількістю пацієнтів розувастатин мав адитивний вплив на зниження тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та підвищення рівнів ХС ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому подвійному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком від 45 до 70 років з низьким ризиком розвитку серцево-судинного захворювання (ССЗ) (визначеним як ризик за фремінгемською шкалою < 10 % після 10 років) та середнім рівнем ХС ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом

[виявленим за товщиною комплексу інтима-медія (КІМ)] приймали 40 мг розувастатину 1 раз на добу протягом 2 років. Розувастатин значно знизив рівень прогресування максимальної товщини КІМ для 12 ділянок каротидних артерій, у порівнянні з плацебо, на $-0,0145$ мм/рік [95 % довірчого інтервалу $-0,0196, -0,0093$; $p < 0,0001$]. Зміна вихідного рівня сягала $-0,0014$ мм/рік [$-0,12$ %/рік (незначний)] для розувастатину, у порівнянні з прогресією $+0,0131$ мм/рік [$1,12$ % /рік ($p < 0,0001$)] для плацебо. Не було встановлено прямої кореляції між товщиною КІМ та зниженням ризику серцево-судинних подій. Популяція, що була в дослідженні METEOR мала низький ризик розвитку ССЗ та не представляла цільову популяцію для розувастатину 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати пацієнтам з тяжкою гіперхолестеролемією і високим серцево-судинним ризиком (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні JUPITER оцінювали вплив розувастатину на виникнення великих атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень у 17802 чоловіків (≥ 50 років) та жінок (≥ 60 років).

Учасники дослідження були рандомізовані (рандомно поділені) на прийом плацебо ($n = 8901$) або розувастатину 20 мг на добу ($n = 8901$) протягом 2 років в середньому.

Концентрація ХС ЛПНЩ знизилась на 45 % ($p < 0,001$) у групі розувастатину, порівняно з групою плацебо.

У наступному аналізі підгрупи пацієнтів з високим ризиком за фремінгемською шкалою > 20 % (1558 учасників) при лікуванні розувастатином порівняно з плацебо було виявлено значне зниження комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, інсульт чи інфаркт міокарда ($p = 0,028$). Абсолютне зниження ризику частоти ускладнень складало 8,8 на 1000 пацієнто-років. У даній групі з високим ризиком ($p = 0,193$) загальна смертність не змінилася. У наступному аналізі підгрупи пацієнтів ($n=9302$) з високим ризиком по SCORE ≥ 5 % (з екстраполяцією для включення осіб віком понад 65 років) відбувалось значне зниження комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, інсульт та інфаркт міокарду ($p = 0,0003$) при лікуванні розувастатином порівняно з плацебо. Абсолютне зниження рівня ускладнень складало 5,1 на 1000 пацієнто-років. Загальна летальність була незмінною у цієї групі з високим ризиком ($p=0,076$).

У дослідженні JUPITER кількість осіб, що припинили прийом досліджуваного препарату через побічну реакцію було 6,6 % серед тих, хто приймав розувастатин, та 6,2 % серед тих хто приймав плацебо. Найчастішими побічними реакціями, що призвели до припинення лікування були: міалгія (0,3 % розувастатину, 0,2 % плацебо), біль у животі (0,03 % розувастатину, 0,02 % плацебо) та висип (0,02 % розувастатину, 0,03 % плацебо). Найчастішими побічними реакціями, що відзначалися частіше або так само, як і плацебо були: інфекція сечовивідних шляхів (8,7 % у групі розувастатину, 8,6 % у групі плацебо), назофарингіт (7,6 % у групі розувастатину, 7,2 % у групі плацебо), біль у спині (7,6 % у групі розувастатину, 6,9 % у групі плацебо) та міалгія (7,6 % у групі розувастатину, 6,6 % у групі плацебо).

Фармакокінетика.

Периндоприл

Абсорбція та біодоступність

Після перорального застосування абсорбція периндоприлу відбувається швидко, а пікова концентрація досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові дорівнює 1 годині.

Розподіл

Об'єм розподілу вільного периндоприлу становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування білків периндоприлу з білками плазми крові дорівнює 20 %, особливо з АПФ, але залежить від концентрації.

Метаболізм

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості периндоприлу, що всмоктався, перетворюється на активний метаболіт периндоприлат. Крім цього, утворюється ще п'ять неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається протягом 3–4 годин.

Оскільки наявність їжі у шлунку призводить до зниження перетворення периндоприлу на периндоприлат і, отже, до зменшення біодоступності, периндоприл слід застосовувати перорально вранці перед прийомом їжі.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 5

Виведення

Периндоприлат виводиться із сечею, а період напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин, обумовлюючи стабільний стан протягом 4 днів.

Лінійність/нелінійність

Був продемонстрований лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Пацієнти літнього віку

В осіб літнього віку та пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю знижується виведення периндоприлату.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок рекомендується змінювати дозу залежно від ступеня порушення (кліренсу креатиніну).

Периндоприлат виводиться з кровообігу шляхом діалізу, його кліренс становить 70 мл/хв.

Цироз

При цирозі печінки змінюється кінетика периндоприлу, при цьому печінковий кліренс початкової молекули зменшується наполовину, проте кількість утвореного периндоприлату не змінюється, тому при цьому захворюванні дозу лікарського засобу можна не змінювати (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індапамід

Абсорбція

Індапамід вивільнюється швидко і майже повністю всмоктується у травному тракті.

Максимальна концентрація індапаміду в сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату.

Розподіл

Зв'язування індапаміду з білками плазми крові становить 79 %.

Виведення

Період напіввиведення з плазми крові становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Регулярний прийом препарату не призводить до накопичення індапаміду. 70 % індапаміду виводиться здебільшого нирками та 22 % виводиться разом з калом у вигляді неактивних метаболітів.

Ниркова недостатність

Фармакокінетичні параметри препарату є незмінними у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Розувастатин

Абсорбція

Максимальні концентрації розувастатину у плазмі крові досягаються приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить близько 20 %.

Розподіл

Розувастатин екстенсивно перетворюється у печінці, яка є первинним центром синтезу холестерину та кліренсу ХС ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

Метаболізм

Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, який не має клінічного значення. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, 2C19, 3A4 та 2D6 були залучені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є метаболіти N-дезметилу та лактону. Метаболіт N-дезметил є приблизно на 50 % менш активним, ніж розувастатин, форма лактону вважається клінічно неактивною. Розувастатин має більше 90 % інгібіторної активності відносно ГМГ-КоА-редуктази, що циркулює у загальному кровообігу.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незмінену вигляді з фекаліями (складається з абсорбованої та неабсорбованої активної речовини), а залишок виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незмінену вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 20 годин. Період напіввиведення не збільшується при високому дозуванні. Геометричний середній плазматичний кліренс становить приблизно 50 л/годину (коефіцієнт

варіації 21,7 %). Як і в інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину залучає мембранний транспортер OATP-C. Цей транспортер є важливим для виведення розувастатину з печінки.

Лінійність/нелінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до збільшення дози. Немає жодної зміни за фармакокінетичними параметрами після багаторазового щоденного застосування.

Вік та стать

На фармакокінетику розувастатину у дорослих значуще не впливали вік та стать. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків з гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією подібна або нижча до фармакокінетики дорослих добровольців (див. розділ «Діти» нижче).

Раса

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно в 2 рази AUC та C_{max} розувастатину у пацієнтів — представників народів Азії (японців, китайців, філіппінців, в'єтнамців та корейців), порівняно з пацієнтами європеїдної раси; в індусів спостерігається збільшення приблизно в 1,3 рази середніх значень AUC та C_{max} . Фармакокінетичний аналіз групи пацієнтів не виявив жодної клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між представниками європеїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

Під час дослідження з участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок легке або помірне захворювання нирок не вплинуло на концентрацію розувастатину або метаболіту N-дезметилу у плазмі крові. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація у плазмі крові збільшилася у 3 рази, а концентрація метаболіту N-дезметилу порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців — у 9 разів. Концентрації розувастатину у плазмі крові у стабільному стані у пацієнтів, які проходять сеанси гемодіалізу, були приблизно на 50 % більшими, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки

Під час дослідження з участю пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки не було виявлено жодного доказу підвищення експозиції розувастатину у пацієнтів з показниками 7 та менше за класифікацією Чайлда-П'ю. Однак підвищена щонайменше у 2 рази системна експозиція спостерігалась у двох пацієнтів з показниками 8 та 9 за класифікацією Чайлда-П'ю.

Генетичні поліморфізми

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі розувастатину, включає транспортні білки OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з генетичними поліморфізмами SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищення впливу розувастатину. Окремі поліморфізми SLCO1B1 с.521CC та ABCG2 с.421AA пов'язані з високим впливом розувастатину (AUC) у порівнянні з генотипами SLCO1B1 с.521TT або ABCG2 с.421CC. Ці окремі генотипи не встановлені у клінічній практиці, але для пацієнтів з такими типами поліморфізмів рекомендована нижча щоденна доза розувастатину.

Діти

Фармакокінетичні параметри для дітей віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією повністю не охарактеризовані. В невеликому фармакокінетичному дослідженні 18 дітей показано, що вплив розувастатину (у таблетках) на дітей порівнянний із впливом на дорослих. Не очікується значного відхилення від пропорційності дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Роксипер показаний для замісної терапії при вираженій гіпертензії та наявності одного з таких факторів: первинної гіперхолестеролемії (тип Па, у тому числі гетерозиготної сімейної гіперхолестеролемії), змішаної дисліпідемії (тип Пб) або гетерозиготної сімейної гіперхолестеролемії, — у дорослих стан яких адекватно контролюється розувастатином, периндоприлом та індапамідом, при одночасному застосуванні у тих самих дозах, що і в комбінації.

Протипоказання.

Пов'язані з розувастатином

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



- Підвищена чутливість до розувастатину.
- Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми.
- Міопатія.
- Супутній прийом циклоспорину.
- Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції.

Пов'язані з периндоприлом:

- Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- II або III триместр вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Супутнє застосування із сакубітрілом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).
- Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов'язані з індапамідом:

- Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду.
- Печінкова енцефалопатія.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Гіпокаліємія.
- Застосування у комбінації з неантиаритмічними препаратами, що спричиняють тахікардію типу «пірует» (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказання для застосування лікарського засобу:

Усі протипоказання, що пов'язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати:

- Пацієнтам на діалізі.
- Пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пов'язані з периндоприлом та індапамідом

Супутнє застосування не рекомендоване

Літій

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ відзначалося оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові та з'являлись ознаки токсичності. Супутнє застосування тіазидних діуретиків додатково підвищує ризик токсичності літію при застосуванні інгібіторів АПФ. Застосування у комбінації з індапамідом та літієм не рекомендується, але якщо комбінована терапія є необхідною, слід проводити ретельний контроль рівня літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Баклофен

Посилення антигіпертензивної дії. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та

реєстраційного досьє

УСР 8

функції нирок, у разі необхідності слід скоригувати дозування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у високих дозах)

Прийом НПЗП (зокрема ацетилсаліцилової кислоти в протизапальних дозуваннях, інгібіторів циклооксигенази-2 та неселективних НПЗП) може спричинити зниження антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗП та інгібітори АПФ додатково підвищують рівень калію в сироватці крові, що може призвести до погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Комбінацію слід приймати з обережністю, особливо це стосується пацієнтів літнього віку. Пацієнтів слід забезпечити належною кількістю рідини та слід розглянути питання щодо моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії, а також періодичного контролю надалі.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Іміпрамінподібні антидепресанти (трициклічні препарати), нейролептики: посилення гіпотензивної дії та збільшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії (додатковий ефект).

Кортикостероїди, тетракозактиди: зменшення гіпотензивної дії (затримка солі та води під впливом кортикостероїдів).

Інші антигіпертензивні засоби: застосування інших антигіпертензивних лікарських засобів з комбінацією периндоприл/індапамід може призвести до додаткового ефекту зниження артеріального тиску.

Пов'язані з периндоприлом

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію

Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть спричинити гіперкаліємію: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм, ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Одночасне застосування протипоказано

Аліскірен: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад, поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстрансульфатом — підвищується ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Сакубітріл/валсартан

Одночасне застосування периндоприлу із сакубітрілом/валсартаном протипоказане, оскільки одночасне застосування інгібіторів АПФ та сакубітрілу/валсартану підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрілу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Супутнє застосування не рекомендоване

Аліскірен: у будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок, ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності підвищується (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину

Опубліковано дані про те, що у пацієнтів з атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такими при монотерапії препаратами, що впливають на РААС. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в окремих випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин

Підвищується ризик виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, триамтерен, окремо або в комбінації), добавки калію або замінники солей, що містять калій

Хоча калій зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують периндоприл, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного збільшення рівня калію в сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при одночасному застосуванні периндоприлу з іншими агентами, що підвищують вміст калію в сироватці крові, наприклад з триметопримом та ко-тримоксазолом (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Тому одночасне застосування периндоприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Але, якщо одночасне призначення вищезазначених речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик виникнення гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Протидіабетичні препарати (інсулін, гіпоглікемічні сульфонаміди — з каптоприлом та еналаприлом)

Епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних препаратів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищувати ефект зниження рівня глюкози в крові з ризиком гіпоглікемії. Це явище виявилось більш імовірним протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Діуретики

У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлом. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітора АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо після зниження дози діуретика.

У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон)

При супутньому застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркською кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування такої комбінації слід переконатися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Рацекадотрил

Відомо, що інгібітори АПФ (наприклад периндоприл) можуть спричинити розвиток ангіоневротичного набряку. Цей ризик зростає при одночасному застосуванні з рацекадотрилом (лікарським засобом, який використовується для лікування гострої діареї).

Інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус)

У пацієнтів, які одночасно застосовують інгібітори mTOR, підвищується ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування, що потребує обережності

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори

Супутнє застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу. Супутнє застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Аллопуринол, цитостатичні або імунопригнічувальні препарати, кортикостероїди (систематичне застосування) або прокаїнамід

Супутнє застосування цих препаратів з інгібіторами АПФ збільшує ризик лейкопенії.

Анестетичні препарати

Інгібітори АПФ можуть підвищувати гіпотензивні ефекти деяких анестетичних препаратів.

Препарати золота

Повідомляли про рідкі нітроїдні реакції (симптоми включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання та гіпотензію) у пацієнтів під час терапії із введенням препаратів золота (натрію ауротималат) та одночасної терапії з інгібіторами АПФ, включаючи периндоприл.

Гліптини (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вільдагліптин)

У пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітора АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоневротичного набряку внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептилпептидази-IV (ДПП-IV).

Симптоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Циклоспорин

Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином. Рекомендується контролювати рівень калію у сироватці крові.

Гепарин

Під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контролювати рівень калію у сироватці крові.

Пов'язані з індапамідом

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Препарати, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует»: через ризик гіпокаліємії індапамід слід застосовувати з обережністю при супутньому прийомі лікарських засобів, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует», таких як: антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінін, дизопірамід); антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретиліум); деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифторперазин), бензаміди (амісульприд, сульприд, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид); інші речовини, такі як бепридил, цисаприд, дифеманіл, внутрішньовенний еритроміцин, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, внутрішньовенний вінкамін, метадон, астемізол, терфенадин. Потрібно запобігати низькому рівню калію та, у разі необхідності коригувати його; проводити контроль QT-інтервалу.

Препарати, що знижують рівень калію, амфотерицин В (внутрішньовенне введення), системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системне введення), тетракозактид, стимулювальні проносні засоби: підвищується ризик гіпокаліємії (адитивна дія). Слід перевіряти рівень калію у плазмі та, у разі необхідності, коригувати його; особлива обережність потрібна під час застосування глікозидів дигіталісу. Не слід застосовувати проносні препарати, що стимулюють перистальтику.

Серцеві глікозиди: існує ризик посилення токсичної дії серцевих глікозидів. Необхідно проводити моніторинг калію в плазмі крові та ЕКГ-контроль.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Метформін: при функціональній нирковій недостатності, пов'язаній із застосуванням діуретиків, особливо петльових, збільшується ризик виникнення молочнокислого ацидозу внаслідок

застосування метформіну. Не слід застосовувати метформін при рівні креатиніну у плазмі крові вище 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків і 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби: у разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків при застосуванні йодоконтрастних засобів, особливо у високих дозах, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Солі кальцію: ризик гіперкальціємії внаслідок зниження виведення кальцію нирками.

Циклоспорин: ризик підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові без будь-яких змін рівнів циклоспорину в кровообігу, навіть у разі відсутності зменшення об'єму рідини/солі.

Кортикостероїди, тетракозактид (системне введення)

Зниження антигіпертензивного ефекту (утримання солі та води через кортикостероїди).

Пов'язані з розувастатином

Вплив на розувастатин препаратів, які приймаються одночасно

Транспортні інгібітори білка

Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами — інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії.

Циклоспорин

При супутньому застосуванні розувастатину з циклоспорином показники AUC розувастатину в середньому у 7 разів перевищують показники у здорових добровольців (див. таблицю 1). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які приймають циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 1). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/ 100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельної оцінки корекції дози розувастатину, виходячи з очікуваного зростання його експозиції (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та таблицю 1).

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

Виходячи з даних спеціальних досліджень взаємодії, значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (≥ 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо одне від одного. Дози 30 мг та 40 мг протипоказані при одночасному застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). В такому разі також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 1). Однак, побічні реакції через фармакодинамічну взаємодію між розувастатином та езетимібом не можна виключати (див. розділ «Особливості застосування»).

Антациди

Одночасне введення розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнею гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект зменшувався, коли антацид приймали через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість взаємодії не вивчалась.

Еритроміцин

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 12

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало AUC_(0-t) розувастатину на 20 %, а C_{max} — на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечника внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому P450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому P450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого P450, не очікується. Не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що потребують коригування дози розувастатину (див. таблицю 1)

Якщо необхідно застосовувати розувастатин разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують його експозицію, дози розувастатину потрібно коригувати. При очікуваному зростанні впливу (AUC) приблизно у 2 рази прийом розувастатину слід розпочати з дози 5 мг на добу. Максимальну добову дозу розувастатину потрібно скоригувати таким чином, щоб очікувана концентрація розувастатину напевне не перевищувала концентрацію при добовій дозі 40 мг розувастатину, яка спостерігається за відсутності взаємодії з іншими лікарськими засобами. Наприклад, доза 20 мг розувастатину при одночасному застосуванні з гемфіброзилем (збільшення експозиції в 1,9 раза) або доза 10 мг розувастатину разом з комбінацією атазанавір/ритонавір (збільшення експозиції у 3,1 раза).

Таблиця 1

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину (AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Режим дозування супутнього лікарського засобу	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Симепривір 150 мг 1 раз на добу, 7 днів	10 мг, разова доза	↑ 2,8 раза
Лопінавір 400 мг/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 17 днів	20 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Клопідогрел 300 мг навантажувальна доза, далі 75 мг через 24 години	20 мг, разова доза	↑ 2 рази
Гемфіброзил 600 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, разова доза	↑ 1,9 рази
Елтромбопак 75 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 7 днів	10 мг 1 раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ ритонавір 200 мг 2 рази на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 рази на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг 1 раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза **
Езетиміб 10 мг 1 раз на добу, 14 днів	10 мг 1 раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза **
Фозампренавір 700 мг/ ритонавір 100 мг 2 рази на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Силімарин 140 мг 3 рази на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↔
Фенофібрат 67 мг 3 рази на добу, 7 днів	10 мг, 7 днів	↔
Рифампін 450 мг 1 раз на добу, 7 днів	20 мг, одноразова доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз на добу, 11 днів	80 мг, одноразова доза	↔

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

13

Еритроміцин 500 мг 4 рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг 3 рази на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %
Регорафеніб 160 мг 1 раз добу 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 рази
Велпатасвір 100 мг 1 раз добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 рази
Омбітасвір 25 мг/ паритапревір 150 мг/ ритановір 100 мг 1 раз добу/ дазабувір 400 мг 2 рази на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 рази
Гразопревір 200 мг/ елбасвір 50 мг 1 раз добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 рази
Глекапревір 400 мг/ пібрентавір 120 мг 1 раз на добу, 7 днів	5 мг 1 раз добу, 7 днів	↑ 2,2 рази

* Дані, представлені як зміна в x разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін значком ↔, зменшення – ↓.

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, у таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Вплив розувастатину на лікарські засоби, які приймаються одночасно

Антагоністи вітаміну К

На початку терапії або під час титрування дози розувастатину у пацієнтів, які приймають одночасно антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин або інший антикоагулянт кумарину), може зрости міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Після відміни розувастатину або зменшення його дози МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ.

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення АУС етинілестріадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак таку комбінацію широко застосовували жінкам у клінічних дослідженнях, і вона добре переносилась.

Дигоксин

Виходячи з даних спеціальних досліджень, клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується у разі супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний) поки невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Якщо системне лікування фузидовою кислотою є необхідним, то застосування розувастатину має бути припинено на весь період лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Літій

Сумісне застосування літію та комбінації периндоприлу та індапаміду зазвичай не рекомендовані (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Були повідомлення про розвиток нейтропенії/агранулоцитозу/тромбоцитопенії/анемії у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику при прийомі інгібіторів АПФ нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід застосовувати з особливою обережністю при лікуванні пацієнтів з колагенозами, під час

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

14

терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекційні захворювання, які в декількох випадках не піддавалися інтенсивній антибіотикотерапії. У разі застосування периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку).

Реноваскулярна гіпертензія.

У разі призначення інгібіторів АПФ пацієнтам з двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну в плазмі крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії одної з нирок.

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках застосування периндоприлу необхідно негайно припинити і розпочати ретельне спостереження та лікування до повного зникнення симптомів. У випадку набряку обличчя та губ стан може поліпшитися без лікування, але застосування антигістамінів полегшить симптоми.

Ангіоневротичний набряк гортані може бути летальним. При набряку язика, голосової щілини або гортані ймовірно виникнення обструкції дихальних шляхів, у цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії, яка може включати введення розчину епінефрину 1 : 1000 підшкірно (0,3–0,5 мл) та/або заходи для звільнення дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Найвищий ризик появи ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібітора АПФ можливий у пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не пов'язаний з терапією інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку кишечника у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках не спостерігалось попереднього ангіоневротичного набряку обличчя і рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку кишечника був встановлений під час комп'ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Можливість ангіоневротичного набряку кишечника необхідно враховувати під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з іншими інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилу), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та віддагліптином також підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тому перед початком лікування інгібіторами НЕП (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та віддагліптином у пацієнтів, які вже застосовують інгібітор АПФ, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час процедури десенсибілізації (наприклад до осиної або бджолоїної отрути), спостерігались анафілактоїдні реакції. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю алергікам, яких лікують десенсибілізацією, та уникати застосування

узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

15

пацієнтам, які проходять імунотерапію отрутою. Однак ці реакції можна попередити, тимчасово припинивши застосування інгібітора АПФ протягом якнайменше 24 годин перед лікуванням пацієнтів, які потребують застосування інгібіторів АПФ та десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час аферезу ЛПНЩ з сульфатом декстрану, трапляються анафілактоїдні реакції, що становлять загрозу життю. Такі реакції усувалися тимчасовим скасуванням прийому інгібіторів АПФ перед кожним плазмаферезом.

Пацієнти, яким проводиться гемодіаліз

Повідомляли про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних засобів.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом інгібування ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати цей лікарський засіб не рекомендується.

Рівні калію

Головним ризиком лікування тіазидами та тіазидними діуретиками є зниження концентрації калію та гіпокаліємія. У пацієнтів, які погано харчуються та/або приймають одразу кілька препаратів, у пацієнтів літнього віку, у хворих з цирозом печінки і асцитом, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю слід запобігти появі гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л). У таких пацієнтів гіпокаліємія збільшує кардіотоксичність серцевих глікозидів і ризик появи аритмій.

Комбінація периндоприлу та індапаміду не запобігає початок гіпокаліємії, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом або з нирковою недостатністю. При терапії антигіпертензивним препаратом у комбінації з діуретиком слід проводити регулярний контроль рівнів калію у плазмі крові.

Калійзберігаючі препарати, харчові добавки, що містять калій, або замітники солі з калієм

Однотимчасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими препаратами або харчовими добавками, що містять калій, не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать: ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амilorиду), харчових добавок, що містять калій, або заміників солі з калієм, або інших препаратів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністів альдостерону або блокаторів ангіотензинових рецепторів, ацетилсалicyлової кислоти у дозі ≥ 3 г/добу, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗП, імунодепресантів, таких як циклоспорин або такролімус. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної, аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, ретельно контролюючи рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Інгібітори АПФ не слід призначати під час вагітності. Якщо під час лікування інгібіторами АПФ пацієнти планують вагітність, їх слід замінити на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають встановлений профіль безпеки для застосування вагітним. Якщо підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, почати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Фоточутливість

Повідомляли про випадки реакції світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендується припинити. Якщо необхідне повторне застосування

діуретика, рекомендовано захистити вразливі
узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

16

ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Ниркова недостатність

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування протипоказане. Роксипер не підходить пацієнтам з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Для таких пацієнтів рекомендоване титрування окремих доз монокомпонентів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Для деяких пацієнтів з гіпертензією без видимих уражень нирок, у яких аналізи показують функціональну ниркову недостатність, лікування слід припинити. Відновлювати лікування потрібно та розпочати з найнижчої дози або тільки з одним компонентом.

Для таких пацієнтів звичайне медичне спостереження включатиме частий контроль рівня калію і креатиніну після 2 тижнів лікування, а потім кожні 2 місяці протягом періоду терапевтичної стабільності. Повідомляти про ниркову недостатність, в основному у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з основною нирковою недостатністю, включаючи стеноз ниркової артерії.

Препарат зазвичай не рекомендують у випадку двобічного стенозу артерій нирок або стенозу артерії єдиної нирки.

У пацієнтів, які застосовували високі дози розувастатину, особливо 40 мг, відзначали випадки протеїнурії (визначеної за «тестом смужки»), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастою. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Функція нирок та діуретики

Тіазидні і споріднені діуретики ефективніші при нормальній функції нирок або при незначному її порушенні (рівень креатиніну у плазмі крові дорослих < 25 мг/л або 220 мкмоль/л).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну в плазмі крові слід коригувати відносно віку, маси тіла та статі, за формулою Кокрофта:

$$Cl_{Cr} = (140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла} / 0,814 \times \text{рівень креатиніну у плазмі крові},$$

де: вік виражений у роках, маса тіла — у кілограмах, рівень креатиніну у плазмі крові — в мікромолях на літр. Ця формула підходить для чоловіків літнього віку. Для жінок результат слід помножити на 0,85.

Гіповолемія, що виникає на початку лікування через втрату води і натрію внаслідок застосування діуретика, може спричинити зниження клубочкової фільтрації. Це може призвести до збільшення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові. У пацієнтів з нормальною функцією нирок така транзиторна функціональна ниркова недостатність зникає без будь-яких наслідків, але може погіршити стан пацієнтів з уже наявною нирковою недостатністю.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів

Існує ризик різкого зниження артеріального тиску у пацієнтів з дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, що можуть виникнути при блюванні або діареї.

У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної артеріальної гіпотензії у пацієнта може бути потрібним внутрішньовенне введення ізотонічного сольового розчину. Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому лікарського засобу. Після відновлення об'єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування можна розпочати з нижчої дози або одним компонентом препарату.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у випадку серцевої недостатності, водного та електролітного дисбалансу)

Значна стимуляція РААС, особливо під час значного водного та електролітного дисбалансу (сувора дієта з обмеженням натрію або подовжене лікування діуретиками), спостерігалася у пацієнтів, артеріальний тиск яких спочатку був низьким, у випадках стенозу ниркових артерій, при серцевій недостатності із застійними явищами або цирозом з набряком та асцитом.

Таким чином, блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо у момент першого застосування та протягом перших 2 тижнів лікування, несподіване зниження артеріального тиску та/або підвищення рівнів креатиніну у плазмі крові, демонструючи функціональну ниркову недостатність. Часом це може мати вигляд гострого нападу, хоча і рідко, та з різним періодом нападу.

У таких випадках лікування периндоприлом слід розпочинати з низької дози, і підвищувати її поступово.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 17

Реноваскулярна гіпертензія

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак інгібітори АПФ можуть бути прийнятними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на хірургічну корекцію, або якщо така операція неможлива.

Прийом периндоприлу/індапаміду пацієнтам зі стенозом ниркових артерій або з підозрою на нього слід розпочати у медичному закладі.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія

Інгібітори АПФ необхідно застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (як наприклад стеноз аорти або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ іноді з'являється сухий кашель — непродуктивний, стійкий. Він зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, має розглядатися як частина диференціального діагнозу кашлю. Якщо призначення інгібітора АПФ все ще вважається необхідним, можна розглянути питання щодо продовження лікування.

Інтерстиціальне захворювання легень

Відомо про поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень при застосуванні деяких статинів, особливо у випадку довготривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). До симптомів порушення належать задишка, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та підвищення температури). У разі підозри на розвиток інтерстиціального захворювання легень застосування статинів потрібно припинити.

Печінкова недостатність

Лікування інгібітором АПФ іноді супроводжувалося появою синдрому, який розпочинався як холестатична жовтяниця, що прогресувала до спонтанного некрозу печінки та (інколи) смерті. Механізм цього синдрому нез'ясований. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ на тлі яких розвивається жовтяниця або відзначається підвищення рівня печінкових ферментів, слід припинити прийом інгібітору (див. розділ «Побічні реакції»).

Печінкова енцефалопатія

При погіршенні функції печінки тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть спричинити печінкову енцефалопатію. Застосування діуретика слід одразу припинити після її появи.

Рівні натрію

Концентрацію натрію у плазмі крові необхідно визначати перед початком лікування та через рівні проміжки часу під час лікування. Всі діуретики можуть спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Оскільки зменшення концентрації натрію у плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, необхідний регулярний контроль. У пацієнтів літнього віку та хворих з цирозом печінки визначення концентрації натрію у плазмі крові потрібно здійснювати частіше (див. розділи «Побічні реакції» і «Передозування»).

Гіпонатріємія з гіповолемією може бути причиною дегідратації і ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата хлорид-іонів може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу: частота і ступінь цього ефекту є незначними.

Подовження інтервалу QT

Пацієнти з подовженим інтервалом QT також мають певний ризик, незалежно від причини подовження інтервалу (вроджене або ятрогенне). Гіпокаліємія, так само як і брадикардія, діє як фактор, що сприяє розвитку небезпечних аритмій, зокрема поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует», іноді з летальним наслідком.

У всіх випадках у таких хворих потрібно частіше контролювати рівень калію у плазмі крові. Перше вимірювання концентрації калію у плазмі крові слід провести протягом першого тижня після початку лікування.

При виявленні низьких рівнів калію слід провести коригування дозування.

Рівні кальцію

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і спричинити незначному транзиторному збільшенню концентрації кальцію у плазмі крові. Стійка гіперкальціємія може бути обумовлена наявністю гіперпаратиреозу. Тому лікування діуретиком слід припинити до перевірки функції паращитовидної залози.

Сечов'я кислота

У пацієнтів з гіперурикемією можуть спостерігатися напади подагри.

Пацієнти літнього віку

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

УСВ 18

Перед початком лікування слід перевіряти функцію нирок та рівень калію. Початкову дозу коригують відповідно до показників артеріального тиску, особливо при дефіциті води та електролітів, для уникнення гіпотензії.

Пацієнти з атеросклерозом

Ризик артеріальної гіпотензії існує у всіх пацієнтів, але особливу увагу слід приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю мозкового кровообігу, починаючи лікування з низької дози.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет

У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію) лікування слід починати під наглядом лікаря зі зниженою початковою дозою.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, необхідно ретельно контролювати рівні глікемії під час перших місяців лікування інгібітором АПФ.

Деякі дані свідчать, що статини як клас підвищують рівень глюкози у крові, а у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету можуть викликати, коли доцільно проводити формальний догляд за діабетом. Проте цей ризик переважається зменшенням ризику серцево-судинних захворювань при застосуванні статинів, тому він не повинен ставати підставою для припинення лікування статинами. У пацієнтів з ризиком діабету (глюкоза натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м², підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія) слід перевіряти як хімічні, так і біохімічні показники згідно з національними настановами.

У дослідженні JUPITER загальна частота цукрового діабету сягала 2,8 % у групі розувастатину та 2,3 % у групі плацебо, загалом у пацієнтів з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Глюкоза в крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема при гіпокаліємії.

Серцева недостатність/ тяжка серцева недостатність

Пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю (клас IV) або пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівнів калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженою початковою дозою. Пацієнтам з гіпертензією та серцевою недостатністю не слід припиняти лікування бета-блокаторами: інгібітор АПФ слід додати до бета-блокатора.

Етнічні особливості

Так само, як і з іншими інгібіторами АПФ, периндоприл ймовірно менш ефективно знижує артеріальний тиск у темношкірих пацієнтів, порівняно з іншими, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення впливу розувастатину на пацієнтів — представників народів Азії у порівнянні з пацієнтами — представниками народів Кавказу (див. розділи «Фармакокінетика», «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Хірургія/ анестезія

Інгібітори АПФ можуть спричиняти артеріальну гіпотензію у разі анестезії, особливо коли анестетик, що вводиться, є препаратом з гіпотензивним потенціалом.

Таким чином, рекомендується, щоб лікування інгібіторами АПФ пролонгованої дії, такими як периндоприл, було припинено по можливості за день до хірургічного втручання.

Спортсмени

Спортсменам слід враховувати, що цей лікарський засіб містить активну речовину індапамід, що може спричиняти позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Препарати сульфаніламідів або похідних сульфаніламідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, короткочасної короткозорості та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів від початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати в себе анамнез алергії на сульфонамід або пеніцилін.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія, рідко — рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні розувастатину у всіх дозуваннях, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов'язані із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період траплялися частіше при дозі 40 мг.

Визначення рівня креатинкінази (КК)

Рівні КК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні КК значно підвищені ($> 5 \times \text{ВМН}$ [верхньої межі норми]), протягом 5–7 днів необхідно зробити додатковий підтверджуючий аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень КК $> 5 \times \text{ВМН}$, розпочинати лікування не слід.

Перед лікуванням

Розувастатин, як і решту інгібіторів ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;
- гіпотиреоз;
- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;
- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;
- зловживання алкоголем;
- вік > 70 років;
- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові;
- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні лікарського засобу; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід розпочинати лікування у випадку значно підвищених початкових рівнів КК ($> 5 \times \text{ВМН}$).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясовний м'язовий біль, м'язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КК. Слід припинити лікування, якщо рівні КК значно підвищені ($> 5 \times \text{ВМН}$) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). Якщо симптоми минають і рівень КК повертається до норми, розувастатин або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний. Дуже рідко спостерігали випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час та після застосування статинів, зокрема розувастатину. ІОНМ характеризується слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають навіть після припинення прийому статинів.

У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзиллом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому розувастатин не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзиллом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування розувастатину в дозі 30 або 40 мг та фібратів

протипоказано (див. розділ «Взаємодія з іншими
узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

20

лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Передозування»).

Розувастатин не слід застосовувати для пацієнтів із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольовані судоми).

Роксипер не слід застосовувати одночасно із системним застосуванням фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Для пацієнтів, для яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід припинити на весь період терапії фузидовою кислотою. Були повідомлення про випадки рабдоміолізу (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту і статини в комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, якщо він відчуває такі симптоми, як м'язова слабкість, біль або в'ялість.

Терапія статинами може бути повторно проведена через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли необхідне тривале системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, одночасне застосування розувастатину і фузидової кислоти можливе тільки під ретельним медичним наглядом.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Є повідомлення про те, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід оцінити як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину для пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування лікарського засобу з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Роксипер протипоказаний під час вагітності та в період годування груддю.

Вагітність

Застосування інгібіторів АПФ не рекомендоване під час I триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час II та III триместру вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенного впливу при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, однак деяке зростання ризику не виключене. За винятком випадків, коли продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування в період вагітності.

Якщо діагностовано вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, при необхідності, розпочати альтернативне лікування.

Вплив терапії з інгібіторами АПФ під час II та III триместру спричиняється фетотоксичністю (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння кісток черепа) та неонатальною токсичністю (ниркова недостатність, гіпотензія, жовтяниця). Якщо інгібітори АПФ

застосовували з II триместру вагітності, рекомендовано провести ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа. Новонароджених, чий матері застосовували інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на наявність гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Кількість даних (менше 300 випадків вагітності) щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежена. Тривалий вплив тіазиду під час III триместру вагітності може знизити об'єм материнської плазми та утероплацентний потік крові, що може призвести до фетоплацентної ішемії та затримки росту.

Дослідження на тваринах не свідчать про прямі або непрямі шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності.

Як запобіжний захід, бажано уникати застосування індапаміду під час вагітності.

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину є важливими для розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази переважає користь від лікування у період вагітності. Якщо пацієнтка завагітніє під час застосування препарату, лікування слід негайно припинити.

Період годування груддю

Роксипер протипоказаний в період годування груддю.

Через відсутність доступної інформації щодо застосування периндоприлу, він не рекомендований в період годування груддю. В період годування груддю бажано застосовувати альтернативне лікування з краще встановленим профілем безпеки, особливо новонародженого або недоношеної дитини.

Недостатньо інформації щодо виділення індапаміду/ метаболітів з молоком людини. Може виникнути підвищена чутливість до лікарських засобів, похідних сульфонаміду та гіпокаліємія. Не можна виключати ризик для новонароджених/ немовлят. Індапамід належить до тіазидних діуретиків, які в період годування груддю пригнічують виділення молока. Індапамід протипоказаний під час годування груддю.

Розувастатин виділяється у молоко щурів. Немає даних щодо виділення препарату у грудне молоко людини (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності не показали впливу на фертильність у самок і самців щурів. Вплив на фертильність людини відсутній.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Роксипер не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, але окремі реакції, що пов'язані з низьким артеріальним тиском, можуть виникати у деяких пацієнтів, зокрема на початку лікування або у разі застосування комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Також слід зазначити, що під час лікування може виникнути запаморочення, тому здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами може бути погіршена.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати перорально.

Рекомендована доза – 1 таблетка на добу, бажано зранку перед прийомом їжі.

Комбінація фіксованих доз неприйнятна для початкової терапії.

Перед переходом до застосування лікарського засобу Роксипер, слід проводити контроль стану пацієнтів, які застосовують одночасно ті ж самі стабільні дози монокомпонентів. Дозу препарату Роксипер слід визначати на основі доз окремих компонентів до переходу на комбінацію.

Якщо зміна дозування необхідна для будь-якої активної речовини фіксованої комбінації з будь-якої причини (наприклад, діагностоване супутнє захворювання, зміна стану пацієнта або взаємодія препаратів), слід повторно застосувати окремі компоненти для визначення дози.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку креатинін у плазмі крові слід скорегувати відповідно віку, ваги та статі. Пацієнтам літнього віку призначати терапію можна після перевірки функції нирок та артеріального тиску.

Порушення функції нирок

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

 22

Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування протипоказане. Роксипер не підходить пацієнтам з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Для цих пацієнтів рекомендоване титрування окремих доз монокомпонентів (див. розділ «Особливості застосування»).

Для пацієнтів з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв не потрібна корекція дози.

Звичайний медичний огляд включає ретельний контроль рівнів креатиніну та калію.

Порушення функції печінки

При тяжкій печінковій недостатності лікування протипоказане. Роксипер протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки в активній формі (див. розділ «Протипоказання»).

Для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю корекція дози не потрібна.

У пацієнтів з порушенням функції печінки з показниками 7 та менше за класифікацією Чайлда–П'ю підвищення експозиції розувастатину не спостерігалось. Однак підвищена системна експозиція спостерігалась у пацієнтів з показниками 8 та 9 за класифікацією Чайлда–П'ю (див. розділ «Фармакокінетика»). Таким пацієнтам слід проводити обстеження функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Немає даних про пацієнтів з показниками вище 9 за класифікацією Чайлда–П'ю.

Етнічні особливості

Підвищена системна експозиція спостерігалась у пацієнтів — представників народів Азії (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Генетичні поліморфізми

Відомі певні типи генетичних поліморфізмів, які можуть спричиняти підвищену експозицію розувастатину (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнтам, які мають будь-які з цих специфічних типів поліморфізмів, рекомендовано призначати меншу добову дозу розувастатину.

Супутня терапія

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 і BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними збільшувати концентрації розувастатину в плазмі крові через взаємодію з транспортними білками (наприклад, з циклоспорином та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). По можливості слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування розувастатином. У ситуаціях, коли одночасного прийому цих лікарських засобів разом з розувастатином уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти

Роксипер не слід застосовувати дітям та підліткам, оскільки ефективність та переносимість лікарського засобу для дітей та підлітків не встановлені.

Передозування.

Симптоми

Найбільш імовірною побічною реакцією у разі передозування є гіпотензія, іноді пов'язана з нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутанням свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (через гіповолемію). Можуть виникнути порушення водно-сольового балансу (низькі рівні натрію та калію).

Лікування

Немає спеціального лікування у разі передозування. Слід проводити симптоматичне лікування та вживати необхідні підтримувальні заходи. Рекомендується промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля, відновлення балансу рідини та електролітів у медичному закладі. Якщо розвивається виражена гіпотензія, пацієнта слід помістити в положення лежачи на спині з опущеною головою. При необхідності можна внутрішньовенно ввести сольовий розчин або застосувати будь-який інший метод збільшення об'єму циркулюючої крові. Необхідно контролювати функцію печінки та рівень креатинінази.

Периндоприлат – активну форму периндоприлу – можна вивести за допомогою діалізу (див. розділ «Фармакокінетика»), але для виведення розувастатину гемодіаліз ймовірно, не матиме користі.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 23

Побічні реакції.

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ.

Найчастіші побічні реакції, які спостерігалися під час застосування:

– периндоприлу: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, спотворення смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, шкірні висипи, судоми м'язів, астенія.

– індапаміду: реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів, схильних до алергічних і астматичних реакцій і макуло-папульозних висипів.

Побічні реакції класифіковано за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідома (поодинокі повідомлення).

Система органів	Побічні реакції	Частота		
		Периндоприл	Індапамід	Розувастатин
Інфекції та інвазії	Риніт	Дуже рідко	-	-
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Невідома ¹⁾	-	-
	Агранулоцитоз ²⁾	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Апластична анемія	-	Дуже рідко	-
	Панцитопенія	Дуже рідко	-	-
	Лейкопенія	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Нейтропенія ²⁾	Дуже рідко	-	-
	Гемолітична анемія	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Тромбоцитопенія ²⁾	Дуже рідко	Дуже рідко	Рідко
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (переважно дерматологічні, у пацієнтів схильних до алергічних і астматичних реакцій і макуло-папульозних висипів)	-	Часто	Рідко
З боку ендокринної системи	Цукровий діабет ³⁾	-	-	Часто
Порушення метаболізму та розлади харчування	Гіпокаліємія ⁴⁾	Нечасто ¹⁾	-	-
	Гіперкаліємія, оборотна при відміні ²⁾	Нечасто ¹⁾	-	-
	Гіпонатріємія ²⁾	Нечасто ¹⁾	Невідома	-
	Гіперкальціємія	-	Дуже рідко	-
	Втрата калію при гіпокаліємії, особливо серйозна, в деяких пацієнтів з високим ризиком ²⁾	-	Нечасто	-
Психічні розлади	Розлади настрою та сну	Нечасто		-
	Розлади сну	Нечасто		Невідома
	Сплутаність свідомості	Дуже рідко	-	-
	Депресія	-	-	Невідома
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто	-	Часто
	Головний біль	Часто	Рідко	Часто
	Парестезія	Часто	Рідко	-
	Спотворення смаку	Часто	-	-
	Сонливість	Нечасто ¹⁾	-	-
	Непритомність	Нечасто ¹⁾	Невідома	-
	Периферична нейропатія	-	-	Невідома
	Поліневрит	-	-	Дуже рідко

	Втрата пам'яті	-	-	Дуже рідко
	Інсульт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком ²⁾	Дуже рідко	-	-
	Виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності ²⁾	-	Невідома	-
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто	Невідома	-
	Міопія ²⁾	-	Невідома	-
	Розмитий зір	-	Невідома	-
	Гостра закритокутова глаукома	-	Невідома	-
	Хоріоїдальний випіт	-	Невідома	-
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Вертиго	Часто	Рідко	-
	Дзвін у вухах	Часто	-	-
З боку серця	Прискорене серцебиття	Нечасто ¹⁾	-	-
	Тахікардія	Нечасто ¹⁾	-	-
	Стенокардія ²⁾	Дуже рідко	-	-
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, артеріальну фібриляцію)	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Інфаркт міокарда, можливо після надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком ⁴⁾	Дуже рідко	-	-
З боку судин	Гіпотензія (і ефекти, пов'язані з гіпотензією) ²⁾	Часто	Дуже рідко	-
	Васкуліт	Нечасто ¹⁾	-	-
	Феномен Рейно	Невідома	-	-
З боку дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель ²⁾	Часто	-	Невідома
	Задишка	Часто	-	Невідома
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко	-	-
З боку травного тракту	Біль у животі	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Рідко	Часто
	Діарея	Дуже рідко	-	Рідко
	Диспепсія	Часто	-	-
	Нудота	Часто	Рідко	Часто
	Блювота	Часто	Нечасто	-
	Сухість у роті	Нечасто	Рідко	-
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко	Рідко
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит ²⁾	Дуже рідко	Невідома	Дуже рідко
	Порушення функції печінки	-	Дуже рідко	-
	Жовтяниця	-	-	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж	Часто	-	Нечасто
	Висип	Часто	-	Нечасто
	Макуло-папульозний висип	-	Часто	-
	Кропив'янка ²⁾	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк ²⁾	Нечасто	Дуже рідко	-
	Пурпура	-	Нечасто	-
	Гіпергідроз	Нечасто ¹⁾	-	-
Реакція фоточутливості	Нечасто ¹⁾	Невідома	-	

	Пемфігоїд	Нечасто	-	-
	Погіршення псоріазу	Рідко ¹⁾	-	-
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	-	-
	Токсичний епідермальний некроліз	-	Дуже рідко	-
	Синдром Стівенса–Джонсона	-	Дуже рідко	-
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Судоми м'язів	Часто	-	-
	Ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака	-	Невідома	-
	Артралгія	Нечасто ¹⁾	-	Дуже рідко
	Міалгія	Нечасто ¹⁾	-	Часто
	Міопатія (включаючи міозит)	-	-	Рідко
	Рабдоміоліз	-	-	Рідко
	Пошкодження сухожиль, іноді ускладнені розривом	-	-	Невідома
	Імуноопосередкована некротична міопатія	-	-	Невідома
	Вовчакоподібний синдром	-	-	Рідко
Розрив м'язів	-	-	Рідко	
З боку сечовидільної системи	Ниркова недостатність	Нечасто	-	-
	Гостра ниркова недостатність	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Гематурія	-	-	Дуже рідко
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	-	-
	Гінекомастія	-	-	Дуже рідко
Загальні реакції та порушення у місці введення	Астенія	Часто	-	Невідома
	Біль у грудях	Нечасто ¹⁾	-	Часто
	Нездужання	Нечасто ¹⁾	-	-
	Периферичні набряки	Нечасто ¹⁾	-	-
	Пірексія	Нечасто ¹⁾	-	Невідома
	Втома	-	Рідко	-
Дослідження	Підвищення рівня сечовини в плазмі крові	Нечасто ¹⁾	-	-
	Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові	Нечасто ¹⁾	-	-
	Підвищення рівня білірубину в плазмі крові	Рідко	-	-
	Підвищення рівнів ферментів печінки	Рідко	Невідома	Рідко
	Зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів ²⁾	Дуже рідко	-	-
	Підвищення рівня глюкози в плазмі крові	-	Невідома	Часто
	Підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові	-	Невідома	-
	Подовження інтервалу QT на ЕКГ ⁴⁾	-	Невідома	-
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	Слабкість	Нечасто ¹⁾	-	-

¹⁾Частота побічних реакцій розрахована на підставі спонтанних повідомлень протягом клінічних

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

досліджень.

²⁾Див. розділ «Особливості застосування».

³⁾Частота залежить від наявності факторів ризику (глюкоза у крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ >30 кг/м², підвищенням рівня тригліцеридів, наявність в анамнезі гіпертензії).

⁴⁾Див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, частота розвитку побічних реакцій має тенденцію до дозозалежності.

Додаткова інформація, щодо розувастатину

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за «тестом смужки»). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до «++» або більше зареєстровані через деякий час у < 1 % пацієнтів, які застосовували дози 10 мг та 20 мг і приблизно у 3 % пацієнтів — при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення білка у сечі від відсутності або слідів до «+» спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. Огляд даних клінічних досліджень та постреєстраційного застосування наразі не виявив причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострою або прогресуючою хворобою нирок.

У пацієнтів, які лікувалися розувастатином, спостерігалася гематурія; дані клінічних досліджень вказують на те, що частота її появи низька.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та рідко — рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, спостерігались при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, було повідомлено при застосуванні розувастатину, а також інших статинів.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені ($> 5 \times$ ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалось дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

При прийомі деяких статинів спостерігали такі побічні реакції:

- статева дисфункція;
- окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалій терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Підвищення КК $> 10 \times$ ВМН та м'язові симптоми після фізичних вправ або надмірної фізичної активності протягом 52-тижневого клінічного випробування спостерігались частіше у дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину для дітей, підлітків та дорослих подібний.

Звіт про підозрювані побічні реакції.

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження балансу «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место/ KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду.

Радошевич

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

MS

Текст узгоджено

31.01.2022

J